



بررسی فراوانی اختلال تنفسی و ارتباط آن با سطح فریتین سرم و آلرژن های استنشاقی در بیماران بتا تالاسمی ماژور بیمارستان کودکان قدس قزوین سال ۱۳۹۵-۱۳۹۴

Investigation of respiratory disorder and its relations with the serum level of ferritin and allergen sensitization in the Beta-thalassemic patients in Ghods Children hospital , Ghazvin ۲۰۱۵-۲۰۱۶



علوم پزشکی قزوین



منابع



اطلاعات تفصیلی



مجری و همکاران



صفحه نخست سامانه

چاپ صفحه

مجریان: سهیلا کیان پوررادی

کلمات کلیدی: بتا تالاسمی ماژور ، اختلال تنفسی، اسپیرومتري، آلرژن های استنشاقی، فریتین سرم



اطلاعات کلی طرح

کد طرح	۱۴۰۰۱۸۳۸
عنوان فارسی طرح	بررسی فراوانی اختلال تنفسی و ارتباط آن با سطح فریتین سرم و آلرژن های استنشاقی در بیماران بتا تالاسمی ماژور بیمارستان کودکان قدس قزوین سال ۱۳۹۵-۱۳۹۴
عنوان لاتین طرح	Investigation of respiratory disorder and its relations with the serum level of ferritin and allergen sensitization in the Beta-thalassemic patients in Ghods Children hospital , Ghazvin ۲۰۱۵-۲۰۱۶
کلمات کلیدی	بتا تالاسمی ماژور ، اختلال تنفسی، اسپیرومتري، آلرژن های استنشاقی، فریتین سرم

نوع طرح	
نوع مطالعه	
مدت اجراء - روز	۱۸۰
ضرورت انجام تحقیق	<p>ریه میتواند به عنوان یک ارگان تحت صدمات ناشی از تزریق خون و رسوب آهن واقع شود . اما با توجه به ظرفیت ریوی بالا با وجود یافته غیرطبیعی در تست عملکرد ریوی، علائم بالینی و کلینیکی در بیماران مشاهده نمیگردد ه این اختلال عملکرد تست ریوی میتواند مولتی فاکتوریال باشد؛ یعنی علاوه بر آنکه با هموسیدروز و رسوب آهن میتواند مرتبط باشد، با تجمع مزمن مایع ناشی از تزریق خونهای مداوم در پارانشیم ریه و نیز با شرح حال قبلی بیمار به علت واکنشهای آلرژیک و یا آسم و غیره هم میتواند مرتبط باشد. اهمیت موضوع در این است که اگر اثبات شود، که رسوب آهن در ریه با انجام تست ریوی قابل تشخیص است (در حالی که هنوز بیمار علائم بالینی واضح ندارد)، میتوان با تشخیص زودرس درمان مناسب را برای بیمار شروع کرد و از بروز عوارض شدید بالینی در بیمار جلوگیری کرد.. بر اساس پاره ای از تحقیقات در بیماران مبتلا به بتاتالاسمی ماژور تعادل مابین برخی سایتوکین های التهابی از جمله IL۱۲و IL۱۳ برهم خورده و این عدم تعادل با سطح فریتین سرم رابطه مستقیم دارد . چنین عدم تعادلی نیز در بیماران اتوپیک و مبتلا به آسم وجود</p>
هدف کلی	<p>بررسی فراوانی اختلال تنفسی و ارتباط آن با سطح فریتین سرم و آلرژن های استنشاقی در بیماران بتا تالاسمی ماژور بیمارستان کودکان قدس قزوین سال ۱۳۹۵-۱۳۹۴</p>
خلاصه روش کار	<p>بیماران بر اساس معیارهای تعیین شده وارد مطالعه شده و پس از اخذ شرح حال و پر کردن پرسشنامه مربوطه بیمار تحت بررسی توسط تست اسپیرومتری و تست پوستی پریک قرار گرفته و نتایج بدست آمده در ارتباط با فاکتورهای خونی بیمار از جمله فریتین سرم ، آلرژن استنشاقی و نیز سن ،جنس و دیگر فاکتورها تفسیر میگردد.</p>

اطلاعات مجری و همکاران				
نام و نام خانوادگی	سمت در طرح	نوع همکاری	درجه تحصیلی	پست الکترونیک
سهیلا کیان پورراد	مجری			soheila_kianpour@yahoo.com
آمنه باریکانی	مشاور آماری	آنالیز آماری	دکتر - PHD	barikani.a@gmail.com
هادی موسی خانی	مشاور علمی	استاد مشاور		Drmousakhanihadi@gmail.com
اطلاعات تفصیلی				
عنوان	متن			
چکیده طرح				

بررسی فراوانی اختلال تنفسی و ارتباط آن با سطح فریتین سرم و آلرژن های استنشاقی در بیماران بتا تالاسمی ماژور بیمارستان کودکان قدس قزوین سال ۱۳۹۵-۱۳۹۴ اهداف فرعی (۱) Specific Objectives: تعیین فراوانی اختلالات انسدادی ریه (Obstructive disorder) در بیماران بتا تالاسمی ماژور ۲. تعیین فراوانی اختلالات تحدیدی (restrictive) در بیماران بتا تالاسمی ماژور ۳. تعیین توزیع سنی اختلالات تنفسی در تست اسپرومتری در بیماران به تفکیک نوع اختلال ۴. تعیین توزیع جنسی اختلالات تنفسی در تست اسپرومتری در بیماران به تفکیک نوع اختلال ۵. تعیین ارتباط بین یافته های اسپرومتری بیماران و وجود نشانه های تنفسی در بیماران (۶) sign. تعیین ارتباط بین یافته های اسپرومتری بیماران و وجود شکایات تنفسی (symptom) ۷. تعیین ارتباط بین طول مدت دریافت خون در بیماران و یافته های مثبت اسپرومتری ۸- تعیین ارتباط بین میزان دریافت خون در بیماران و یافته های مثبت اسپرومتری ۹. تعیین ارتباط بین طول درمان با دفروکسامین در بیماران و یافته های مثبت اسپرومتری ۱۰. تعیین ارتباط بین سطح سرمی فریتین در بیماران با یافته های اسپرومتری ۱۱. تعیین ارتباط بین اختلال تنفسی با سطح فریتین سرم در بیماران بتا تالاسمی ماژور ۱۲. تعیین ارتباط اختلال تنفسی با آلرژن های استنشاقی در بیماران بتا تالاسمی ماژور ج- اهداف کاربردی (Applied Objectives): بررسی و اثبات اختلال تنفسی در بیماران بتا تالاسمی ماژور در ارتباط با سطح فریتین سرم و آلرژن ها و نیز پیگیری آنها با استفاده از روش اسپرومتری با هدف تشخیص زودهنگام در مرحله بدون علامت

۱. بین سن بیماران و ایجاد اختلال تنفسی ارتباط وجود دارد ۲. بین جنسیت بیماران و ایجاد اختلال تنفسی ارتباط وجود دارد ۳. بین میزان و طول مدت دریافت دسفرال و اختلال تنفسی ارتباط وجود دارد ۴. مابین سطح فریتین سرم و میزان تجمع آهن و ایجاد اختلال تنفسی و شدت این اختلال ارتباط وجود دارد ۵. بین میزان و طول مدت دریافت خون و اختلال تنفسی ارتباط وجود دارد ۶. بین اختلالات تنفسی و علائم و شکایات بیمار ارتباط وجود دارد ۷. فراوانی اختلالات تحدیدی و انسدادی در بیماران بتا تالاسمی ماژور چقدر است؟ ۸. فراوانی اختلال تنفسی در بیماران با سابقه مثبت آلرژن چقدر است؟ ۹. توزیع آلرژن نسبت به هریک از آلرژن های استنشاقی چگونه است؟

نوع مطالعه توصیفی (cross sectional) طراحی و اجرا میگردد. ضمن آنکه نتایج بدست آمده مورد آنالیز تحلیلی نیز قرار می گیرد. با بررسی لیست اسامی مراجعان به درمانگاه تالاسمی کودکان بیمارستان قدس اسامی تمام بیماران در محدوده سنی بین ۶ سال تا ۱۸ سال مشخص میگردد که با توجه به پرونده بیماران از این میان بیمارانی که براساس الکتروفورز Hb و سابقه فامیلی تشخیص بتا تالاسمی ماژور قطعی است مشخص میگردد و موارد دیگر تالاسمی شامل اینترمدیا با وجود سابقه ترزیک خون با فواصل طولانی و گهگاه از این نمونه ها خارج میگردد. ضمناً بیمارانی که تحت درمان استاندارد ترانسفیوژن خون متراکم و دفروکسامین هستند بعنوان نمونه انتخاب میگردد. معیارهای ورودی: ۱- موارد ثابت شده بتا تالاسمی ماژور بر اساس تاریخچه فامیلی آشکار یا الکتروفورز Hb یا تشخیص هماتولوژیست ۲- قرار داشتن در محدوده سنی بالاتر از ۶ سال تمام و کمتر از ۱۸ سال تمام در زمان انجام

تحقیق ۳-تزریق دفروکسامین زیرجلدی طبق برنامه استاندارد به میزان ۶۰-۴۰ mg/ky/day، شامل تمام بیمارانی که این رژیم درمانی را بطور مرتب یا نامرتب دریافت میکنند . ۴-تزریق منظم خون متراکم در فواصل منظم جهت حفظ هموگلوبین ۹.۵ تا ۱۰ قبل از تزریق بعدی خون ۵-داشتن $Hb > 9$ در زمان انجام اسپرومتری ۶-وجود توانایی ذهنی فیزیکی کافی جهت همکاری مناسب برای انجام اسپرومتری معیارهای خروج: ۱-عدم احراز هر یک از معیارهای ورود ۲-انواع دیگر تالاسمی (تالاسمی α ، بتائیترمیدیا ، انواع مخلوط تالاسمی و سیکل سل ، ...) ۳-وجود بیماری‌های قلبی شدید ثابت شده که باعث congestion در ریه‌ها شود . ۴-وجود بیماری ریوی ثابت شده (برونشکتازی ، cf ، پنوموکونیوز ، فیبروزریوی ، ...) ۵-وجود دفرمیته واضح در قفسه سینه بیمار (کیفوز ، اسکولیوز ، ...) ۶-وجود بیماری‌های عصبی و عضلانی مؤثر بر اسپرومتری بیمار (میوپاتی ، درماتومیوزیت ، میاستنی ، ...) ۷-وجود عقب‌ماندگی ذهنی و ضریب هوشی پائین که منجر به عدم همکاری جهت انجام اسپرومتری می‌گشت ۸-عدم مصرف دفروکسامین بطور مطلق ۹-عدم تمایل بیمار یا والدین جهت شرکت در طرح روش اجراء : مصاحبه و گرفتن تاریخچه : در این مرحله ضمن آشنایی با بیماران و توجیه بیماران و والدین در مورد طرح تحقیقاتی و اهداف آن صحت اطلاعات استخراج شده از پرونده با پرسش از بیماران و والدین آنها مجدداً بررسی قرار میگیرد تا از بروز Information Bias کاسته شود. طول مدت و میزان دریافت خون و دفروکسامین و Compliance بیمار برای مصرف دفروکسامین (مصرف منظم یا نامنظم) مشخص میگردد. سابقه فامیلی بیماری‌های تنفسی ، ریوی ، آسم و بیماری‌های آلرژیک دیگر سؤال میگردد. سابقه ابتلا خود بیمار به بیماری‌های تنفسی ، ریوی ، آسم ، آلرژی و بیماری‌های عصبی و عضلانی و عوارض دراز مدت تالاسمی پرسیده می‌شود. سابقه تماس با عوامل خطرزای بیماری‌های ریوی مزمن (دود سیگار ، گردو غبار و گازها و ...) بررسی میگردد. سابقه اسپلنکتومی سوال می‌شود ، وجود شکایت تنفس در بیمار (با ارائه توضیح مناسب در هر مورد) بررسی میگردد. در این مرحله بیماران با سابقه ابتلا به بیماری‌های مزمن ریوی (برونشکتازی ، cf و ...) و یا بیمارانی که یافته‌های بالینی یا اکوکاردیوگرافی نارسایی احتقایی قلب را داشتند از مطالعه حذف میگردد. معاینه فیزیکی : در این مرحله بیماران تحت معاینه فیزیکی کامل قرارخواهد گرفت اهداف این معاینه شامل : تعیین توانایی های هوشی و ذهنی مناسب جهت همکاری لازم برای اسپرومتری تعیین وجود علائم فیزیکی درگیری سیستم قلبی و ریوی (رآل ، ویز ، کاهش صداهای ریوی ، افزایش قطر قفسه سینه ، تاکی کاردی ، سوفل وجود ناهنجاریهای قفسه سینه و ...) همچنین در مورد هر بیمار معیارهای آنتروپومتری (قد ، وزن) نیز ثبت می‌گردد. انجام تستهای آزمایشگاهی قبل از انجام اسپرومتری Hb بیماران اندازه گیری می‌شود و در صورتی $Hb > 9$ باشد جهت انجام اسپرومتری معرفی می‌گردد تا بدینوسیله اثر مخدوش کننده آنمی بر متغیرها حذف گردد و همسان سازی نمونه‌ها انجام گیرد. اندازه گیری سطح سرمی فریتین و گلوکانین پراکسیداز برای جلوگیری از موارد افزایش کاذب این تست (در مواردی چون هیپاتیت عفونت و التهاب و CHF) زمانی انجام می‌گردد که بیمار وضعیت سالم و پایداری داشته باشد. اندازه گیری فریتین همزمان توسط آزمایشگاه سازمان انتقال خون و آزمایشگاه بیمارستان قدس صورت می‌گردد در صورتی که مقادیر نزدیک به هم باشد میزان معدل آنها محاسبه می‌گردد. در صورتی که مقادیر به دست آمده با آزمایشات قلبی بیمار همخوانی نداشته باشد و یا با میزان پایینندی بیمار به درمان با دفروکسامین در عرض یکسال اخیر مطابقت نداشته باشد چک مجدد فریتین انجام می‌گیرد . اسپرومتری اسپرومتری بیماران در بخش ایمنولوژی و آلرژی بیمارستان قدس انجام میگردد. دستگاه موجود در این مرکز دارای مشخصات JAGGER – II است که به روش دستی کالیبره می‌گردد. بیمار در صورت داشتن وضعیت بالینی و پایدار و عدم ابتلا به عفونت های تنفسی حاد تحت اسپرومتری قرار می‌گیرد در هر بیمار سه نوبت اسپرومتری انجام می‌گیرد و بهترین نتیجه بدست آمده ثبت می‌گردد. در صورتی که جهت بیمار اختلال انسدادی مطرح می‌شود اسپرومتری مجدد پس از تجویز برونکودیلاتور انجام می‌گیرد. در صورت وجود هر گونه علامت عفونت تنفسی انجام اسپرومتری در بیمار به تعویق انداخته می‌شود. با توجه به تأثیر ثابت شده تزریق خون بر روی پارامترهای اسپرومتری که باعث کاهش قابل ملاحظه FVC و FEV₁ بطور گذرا می‌گردد . زمان مناسب برای انجام تست ، با توجه به تجربیات مطالعات قبلی ، هنگام صبح و ۲۴ ساعت قبل از تزریق خون به بیمار در شرایطی که بیمار $Hb > 9$ داشت انتخاب گردد. درمورد هر بیمار اطلاعات مربوط به قد – وزن – سن – جنس دقیقاً اندازه گیری و وارد کامپیوتر

دستگاه می‌گردد. دمای مناسب اتاق برای اسپیرومتری جهت جلوگیری از Temperature Related Errors بین ۱۷ درجه تا ۴۰ درجه سانتی گراد تنظیم می‌گردد. در اسپیرومتری این بیماران پارامترهایی که مورد بررسی قرار می‌گیرد شامل موارد زیر است که توسط کامپیوتر مشخص می‌گردد. ۱- مقادیر حجمی ریه. expiratory Volume : که شامل مقادیر FEV₁ ، FVC ، FEV_{0.5} و نسبتهای حجم های ریوی به FVC بصورت ، و است. ۲- مقادیر جریان ریوی : EXP. Flow Rate : که شامل PEF و ۲۵-۷۵ PEF و ۲۵٪ FEF و ۵٪ FEF و ۷۵٪ FEF است. ۳- Forced Exp. Time که زمان انجام یک بازدم عمیق متعاقب یک دم عمیق کلیه مقادیر حجم و جریان بصورت درصد در مقایسه با مقادیر Predicted توسط حافظه دستگاه محاسبه و ارائه می‌گردد. روش تفسیر نتایج اسپیرومتری : تفسیر نتایج اسپیرومتری طبق معیارهای American Thoracic Society (ATS) ۲۱]] به ترتیب زیر صورت می‌گیرد. با توجه به توصیه ATS در محدوده سنی کودکان استفاده از یک مقدار ثابت به عنوان (LLN) Lower Limit Normal مجاز می‌باشد که بر این اساس مقادیر حجم یا جریان ریوی که بالاتر از ۸۰٪ نسبت به مقادیر Predicted است به عنوان نرمال (Within Normal Range) تلقی می‌گردد. اسپیرومتری نمونه‌هایی که با توجه به گزارش آزمایشگر یا نتایج غیر قابل قبول ، احتمال عدم همکاری بیمار مطرح است به عنوان موارد Non-Cooperative از مطالعه خارج می‌گردد. جهت پیشگیری از موارد مثبت کاذب با توصیه‌های ATS تفسیر نتایج براساس سه پارامتر FEV₁ و FVC و انجام می‌گیرد. بیماران بر این اساس در چهار دسته قرار می‌گیرند. ۱- گروه نرمال : Within Normal Limit - گروه با اختلال انسدادی : Obstruction Pattern مواردی که کاهش بیاید و همزمان FEV₁ و FVC نیز کاهش یافته شود در این گروه قرار می‌گیرد. ۳- گروه بیماران با اختلال تحدیدی Restriction Pattern : شامل مواردی است که نرمال و همزمان FVC نیز کاهش یافته میشود. ۴- گروه بیماران با اختلال مخلوط Mixed obstructive & Restrictive Pattern بیماری‌رانی که در گروه Obstruction و یا گروه Mix قرار بگیرند تحت بررسی با Bronchodilator Challenge قرار خواهند گرفت که با توجه به توصیه ATS بهبود مقادیر FEV₁ و FVC به میزان ۱۲٪ بعنوان پاسخ مثبت تلقی می‌گردد. بررسی Correlation بین شدت اختلال تنفس با هر یک از متغیرهای مستقل (شامل سن ، جنس ، سطح فریتین و گلوکاتینون سرم ، درجه اسپینومگالی ، طول مدت دریافت خون ، طول مدت و مقدار دریافت دفروکسامین ، آلرژن های استنشاقی در بیمار) با استفاده از آزمونهای آماری مناسب با برنامه آماری SPSS محاسبه و بررسی می‌گردد و بدین ترتیب درستی هر یک از فرضیه‌ها بررسی می‌گردد تعیین وضعیت الرژی همه بیماران جهت تعیین وضعیت الرژی Allergic (Sensitization) () با تست استاندارد پریک (۲۲) [Skin prick test] تحت بررسی قرار می‌گیرند. در تست پوستی پریک از عصاره آلرژن که بصورت محلول تهیه شده است استفاده می‌شود. در این روش یک قطره از محلول عصاره آلرژن بر روی پوست قرار داده می‌شود، سپس با یک سرسوزن ظریف یا النست در محل قطره یک اشاره کوچکی به پوست می‌شود بطوریکه مقداری جزئی از سطح پوست بلند شود و عصاره توسط سرسوزن به داخل جلد نفوذ کند. بعد از ورود عصاره به داخل پوست در صورتیکه فرد به آن آلرژن حساسیت داشته باشد، معمولاً طی ۱۵ تا ۲۰ دقیقه بعد در محل تست، تورم و قرمزی ایجاد می‌شود که اندازه بزرگی تورم و قرمزی به میزان حساسیت فرد بستگی دارد. جهت بررسی میزان واکنش پذیری فرد از کنترل مثبت و منفی استفاده می‌شود که معمولاً برای کنترل مثبت از محلول هیستامین و برای کنترل منفی از آب مقطر استفاده می‌شود. بهترین مناطق جهت انجام تست پوستی پریک به ترتیب پوست نواحی بالای پشت، پایین پشت، بازو و جلوی ساعد می‌باشد ولی معمولاً در قسمت قدامی ساعد و در برخی موارد در پشت تنه فرد انجام می‌شود. این تست بصورت Invivo انجام میگردد واز درجه حساسیت و اختصاصی بودن بالایی برخوردار میباشد.

ریه میتواند به عنوان یک ارگان تحت صدمات ناشی از تزریق خون و رسوب آهن واقع شود. اما با توجه به ظرفیت ریوی بالا با وجود یافته غیرطبیعی در تست عملکرد ریوی، علائم بالینی و کلینیکی در بیماران مشاهده نمیگردد. این اختلال عملکرد تست ریوی میتواند مولتی فاکتوریال باشد؛ یعنی علاوه بر آنکه با هموسیدروز و رسوب آهن میتواند مرتبط باشد، با تجمع مزمن

دلایل ضرورت و توجیه انجام کار

مایع ناشی از تزریق خونهای مداوم در پارانشیم ریه و نیز با شرح حال قبلی بیمار به علت واکنشهای آلرژیک و یا آسم و غیره هم میتواند مرتبط باشد. اهمیت موضوع در این است که اگر اثبات شود، که رسوب آهن در ریه با انجام تست ریوی قابل تشخیص است (در حالی که هنوز بیمار علائم بالینی واضح ندارد)، میتوان با تشخیص زودرس درمان مناسب را برای بیمار شروع کرد و از بروز عوارض شدید بالینی در بیمار جلوگیری کرد. [۱۰] بر اساس پاره ای از تحقیقات در بیماران مبتلا به بتاتالاسمی ماژور تعادل مابین برخی سایتوکین های التهابی از جمله IL۱۲ و IL۱۳ برهم خورده و این عدم تعادل با سطح فریتین سرم رابطه مستقیم دارد. چنین عدم تعادلی نیز در بیماران آنمیوک و مبتلا به آسم وجود دارد. در نتیجه با یافتن آلرژن های رایج در این بیماران و نیز ارتباط آنها با سطح فریتین سرم، میتوان در جهت کاهش ریسک اختلالات تنفسی در این بیماران گام برداشت

کلید واژه های فارسی بازنگری شده

فهرست منابع و مراجع علمی داخلی

. یافته های اسپیرومتری ذر بیماران تالاسمی ماژور در بیمارستان امام خمینی (ره) در سال ۱۳۸۲. پایان نامه تخصصی دکتر محمد فتحی. کتابخانه بیمارستان مرکز طبی کودکان تهران Alyasin S, Moghtaderi M, Amin R, Kashef S, Karimi M. Pulmonary Function Test in Transfusion-Dependent β -Thalassemia Major Patients: A Pilot Study. Pediatric hematology and oncology. ۲۰۱۱ Apr ۲۹;۲۸(۴):۳۲۹-۳۳

فهرست منابع و مراجع علمی خارجی

Cooley, T. B., & Lee, P. (۱۹۲۵). A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. Trans Am Pediatr Soc, ۳۷(۲۹.۱۹۲۵). ۲. Fucharoen S, Winichagoon P, Munkongdee T, Sripichai O, Svasti S. AB۰۴۵. Molecular markers for disease severity in beta thalassemia/Hb E disease. Annals of translational medicine. ۲۰۱۵ Sep;۳(Suppl ۲). ۳. Pour MN, Hagh MF, Akbari AA, Feyzi AA, Malaki M. Genetic Variation Impacts in Patients with Major Beta-Thalassemia. Iranian journal of public health. ۲۰۱۵ May;۴۴(۵):۷۲۲. ۴. Abolghasemi H, Amid A, Zeinali S, Radfar MH, Eshghi P, Rahiminejad MS, Ehsani MA, Najmabadi H, Akbari MT, Afrasiabi A, Akhavan-Niaki H. Thalassemia in Iran: epidemiology, prevention, and management. Journal of Pediatric Hematology/Oncology. ۲۰۰۷ Apr ۱;۲۹(۴):۲۳۳-۸. ۵. Najmabadi H, Ghamari A, Sahebjam F, Kariminejad R, Hadavi V, Khatibi T, Samavat A, Mehdipour E, Modell B, Kariminejad MH. Fourteen-year experience of prenatal diagnosis of thalassemia in Iran. Public Health Genomics. ۲۰۰۶ Apr ۶;۹(۲):۹۳-۷. ۶. Teimourian S, Khatibi T, Pourfarzad F, Jalil-Nejad S, Azad M. Amplification Refractory Mutation System (ARMS) and reverse hybridization in the detection of beta-thalassemia mutations. Archives of Iranian Medicine. ۲۰۰۱ Oct;۴(۴):۱۶۵. ۷. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR, Thalassemia Clinical Research Network. Complications of β -thalassemia major in North America. Blood. ۲۰۰۴ Jul ۱;۱۰۴(۱):۳۴-۹. ۸. Puthenveetil G, Scholes J, Carbonell D, Qureshi N, Xia P, Zeng L, Li S, Yu Y, Hiti AL, Yee JK, Malik P. Successful correction of the human β -thalassemia major phenotype using a lentiviral vector. Blood. ۲۰۰۴ Dec ۱;۱۰۴(۱۲):۳۴۵-۵۳. ۹. Kalil DO, Miller DO, Rogers DO, Ribaldo Kaufman MD V. Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis: A Rare Cause Of

Hemoptysis In Adults.(۲۰۱۵) ۱۰. Unal S, Chui DH, Luo HY, Okur H, Oymak Y, Gumruk F. The First Report of a Homozygous Codons ۹/۱۰ (+ T) β -Thalassemia Mutation in a Turkish Patient. Hemoglobin. ۲۰۱۵ Jan ۲;۳۹(۱):۶۶-۸. ۱۱. Hashad RA, Hamed NA, El Gharabawy MM, El Metwally HA, Morsi MG. Interleukins ۱۲ and ۱۳ levels among beta-thalassaemia major patients.(۲۰۱۳) ۱۲. Arora M, Chandra J, Suri JC, Narayan S, Dutta AK. Pulmonary function tests in beta thalassemia. The Indian Journal of Pediatrics. ۲۰۰۱ Mar ۱;۶۸(۳):۲۳۹-۴۲. ۱۳. Wong KS, Lin TY, Huang YC, Hsia SH, Yang PH, Chu SM. Clinical and radiographic spectrum of septic pulmonary embolism. Archives of disease in childhood. ۲۰۰۲ Oct ۱;۸۷(۴):۳۱۲-۵. ۱۴. Keen C, Gustafsson P, Lindblad A, Wennergren G, Olin AC. Low levels of exhaled nitric oxide are associated with impaired lung function in cystic fibrosis. Pediatric pulmonology. ۲۰۱۰ Mar ۱;۴۵(۳):۲۴۱-۱۵. Boddu A, Kumble A, Mahalingam S, Baliga BS, Achappa B. Pulmonary dysfunction in children with beta thalassemia major in relation with iron overload-a cross sectional hospital based study. Asian Journal of Medical Sciences (E-ISSN ۲۰۹۱-۰۵۷۶; P-ISSN ۲۴۶۷-۹۱۰۰). ۲۰۱۵ Apr ۳;۶(۵):۴۷-۵۰. ۱۶. Berkovits D, Kleinert D, Needleman JP, Worgall S, Giardina PJ, Stone A, Hayden LP. Pulmonary Function Testing Abnormalities Among Children With Thalassemia Major. Am J Respir Crit Care Med. ۱۷۸۹;۱۸۷:۲۰۱۳. ۱۷. Gülhan B, Yalçın E, Ünal Ş, Oğuz B, Özçelik U, Ersöz DD, Gümrük F, Kiper N. Effects of blood transfusion on cytokine profile and pulmonary function in patients with thalassemia major. The clinical respiratory journal. ۲۰۱۴ Sep ۱۰. ۱۸. Abu-Ekteish FM, Al-Rimawi HS, Al-Ali MK, Shehabi IM. Pulmonary function tests in children with beta-thalassemia major. Chronic respiratory disease. ۲۰۰۷ Feb ۱;۴(۱):۱۹-۲۲. ۱۹. Alyasin S, Moghtaderi M, Amin R, Kashef S, Karimi M. Pulmonary Function Test in Transfusion-Dependent β -Thalassemia Major Patients: A Pilot Study. Pediatric hematology and oncology. ۲۰۱۱ Apr ۲۹;۲۸(۴):۳۲۹-۳۳. ۲۰. یافته های اسپیرومتری دز بیماران تالاسمی ماژور در بیمارستان امام خمینی (ره) در سال ۱۳۸۲. پایان نامه تخصصی دکتر محمد فتحی. کتابخانه بیمارستان مرکز طبی کودکان تهران ۲۱. Redlich CA, Tarlo SM, Hankinson JL, Townsend MC, Eschenbacher WL, Von Essen SG, Sigsgaard T, Weissman DN. Official American Thoracic Society technical standards: spirometry in the occupational setting. American journal of respiratory and critical care medicine. ۲۰۱۴ Apr ۱۵;۱۸۹(۸):۹۸۳-۹۳. ۲۲. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, Canonica GW, Carlsen KH, Cox L, Haahtela T, Lodrup Carlsen KC. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. Allergy. ۲۰۱۲ Jan ۱;۶۷(۱):۱۸-۲

سابقه علمی طرح و پژوهش‌های انجام

شده با ذکر مأخذ به ویژه در ایران

خلاصه طرح طبق اهداف پیش بینی شده

WhatRequirementsAreMet

ملاحظات گروه

ملاحظات ناظر

HomeAddress

WorkPlace

جامعه مورد مطالعه و روش نمونه گیری
سرشماری (کلیه بیماران موجود وارد مطالعه می شوند) جمعیت مورد مطالعه : جامعه مورد مطالعه شامل کلیه بیماران بتاتالاسمی ماژور مراجعه کننده به درمانگاه تالاسمی بیمارستان کودکان قدس در سال ۹۴۱۳ که در محدوده سنی ۱۸-۶ سال قرار داشته و تحت درمان استاندارد بصورت تزریق خونهای مرتب و تزریق زیرجلدی دفروکسامین قرار دارند . سطح سرمی فریتین این بیماران هر ۶ ماه اندازه گیری می شود . حجم نمونه: : با توجه به اینکه مطالعه ما بصورت cross sectional طراحی شده است . کلیه بیماران بتاتالاسمی ماژور در محدوده سنی ۱۸-۶ سال مراجعه کننده به درمانگاه تالاسمی در سال ۱۳۹۴ در این تحقیق مورد بررسی قرار می گیرند.

بیان مسأله و بررسی متون
بیان مسأله: اولین توصیف علمی از تالاسمی در سال ۱۹۲۵ توسط [۱] Thomas Cooley از آمریکا بیان گردید وی در گزارش خود مواردی از کودکانی که نژاد ایتالیایی داشتند را توصیف کرد که دچار سندرمی با مشخصات آنمی شدید ، اسپلنومگالی و تغییرات استخوانی بودند . تالاسمی از بیماری‌های ژنتیکی است که در اثر آن هموگلوبین ساختار طبیعی خود را از دست می دهد و بنابراین پدیدۀ تولید هموگلوبین غیر موثر در بدن ایجاد می شود و در نتیجه هموگلوبین معیوب قادر به اکسیژن رسانی مطلوب به اعضای بدن نیست اما در واقع کمبود کلی هموگلوبین در بدن وجود ندارد، بلکه هموگلوبین غیر طبیعی افزایش یافته است. هموگلوبین طبیعی در بالغین عمدتاً هموگلوبین A می باشد که تقریباً حدود ۹۸٪ از هموگلوبین جریان خون را تشکیل می دهد و از زنجیره ۴ تایی حاوی دو زنجیره آلفا و دو زنجیره بتا ساخته می شود [۲] ($\alpha_2\beta_2$). برای ساخت زنجیره بتا فرد از هریک از والدین خود یک ژن سازنده این زنجیره را دریافت می کند و برای زنجیره های δ, α از هر والد ۲ ژن دریافت می کندو بر اساس جهش یا حذف هر یک از این ژنها ساخت زنجیره مربوطه مختل شده و انواع بیماری تالاسمی بوجود می آید [۳]. شیوع تالاسمی بتا در ایران بسیار زیاد است و پراکندگی ژن بیماری در نقاط مختلف کشور یکسان نیست و همان طور که قابل پیش بینی نیز بود، در حاشیه های دریای خزر در شمال کشور و خلیج فارس و دریای عمان در جنوب شایع تر است [۴]. این در حالی است که در بقیۀ نقاط کشور این میزان بین ۴ تا ۸٪ است. در ایران به دلایلی، شیوع ژن تالاسمی در بین برخی اقوام بسیار زیاد است، از جمله یهودی های ایران هستند [۵] بیماری تالاسمی در ایران از گوناگونی بسیار زیادی برخوردار است. در این کشور تاکنون بیش از ده نوع موتاسیون مختلف از این بیماری گزارش شده است و شایع ترین آنها که علت حدود ۳۰٪ از موارد بیماری است، ($G \rightarrow A$) - IVS-II-1 است؛ می شود [۶]. علایم بیماری: کم خونی شدید، افزایش حجم شدید مغز استخوان، اختلال رشد در بچه های بزرگتر، رنگ پریدگی ، زردی ، بزرگی کبد و طحال ، علایم ناشی از رسوب آهن در بافتهای مختلف از جمله پانکراس و قلب و غدد جنسی و ایجاد دیابت و نارسایی قلبی و تاخیر در بلوغ [۷]. در آزمایش خون تالاسمی ماژور (کم خونی هیپوکروم میکروسیت) افت شدید هموگلوبین به مقادیر کمتر از ۵ گرم در دسی لیتر وجود دارد. تشخیص با الکتروفورز هموگلوبین انجام می شود که در تالاسمی ماژور هموگلوبین A طبیعی ساخته نمی شود و

۹۸٪ هموگلوبین‌ها را هموگلوبین F تشکیل می‌دهد و هموگلوبین A₂ نیز تا ۵٪ افزایش پیدا می‌کند [۸] اصلی‌ترین عارضه این بیماری هموسیدوز یا هموکروماتوز است. هموسیدروز به رسوب آهن در بافتها اطلاق می‌شود یکی از عوامل ایجاد کننده آن تزریق طولانی مدت خون است. عامل اصلی اضافه بار آهن افزایش جذب آهن از دستگاه گوارش و افزایش آزاد سازی آن از ماکروفاژهای رتیکیلولاندوتلیال میباشد. بهر حال در هر نیم لیتر خونی که به بیمار تزریق می‌شود، حدود ۲۰۰ mg آهن به بافتها انتقال می‌یابد که این مقدار آهن نمی‌تواند از بدن دفع شود و لذا در بافتها رسوب می‌کند و باعث نارسایی آنها می‌شود [۹] ریه میتواند به عنوان یک ارگان تحت صدمات ناشی از تزریق خون و رسوب آهن واقع شود. اما با توجه به ظرفیت ریوی بالا با وجود یافته غیرطبیعی در تست عملکرد ریوی، علائم بالینی و کلینیکی در بیماران مشاهده نمی‌گردد. این اختلال عملکرد تست ریوی میتواند مولتی فاکتوریال باشد؛ یعنی علاوه بر آنکه با هموسیدروز و رسوب آهن میتواند مرتبط باشد، با تجمع مزمن مایع ناشی از تزریق خونهای مداوم در پارانشیم ریه و نیز با شرح حال قبلی بیمار به علت واکنشهای آلرژیک و یا آسم و غیره هم میتواند مرتبط باشد. اهمیت موضوع در این است که اگر اثبات شود، که رسوب آهن در ریه با انجام تست ریوی قابل تشخیص است (در حالی که هنوز بیمار علائم بالینی واضح ندارد)، میتوان با تشخیص زودرس درمان مناسب را برای بیمار شروع کرد و از بروز عوارض شدید بالینی در بیمار جلوگیری کرد. [۱۰] بر اساس پاره ای از تحقیقات در بیماران مبتلا به بتاتالاسمی ماژور تعادل مابین برخی سایتوکین های التهابی از جمله IL۱۲ و IL۱۳ برهم خورده و این عدم تعادل با سطح فریتین سرم رابطه مستقیم دارد. چنین عدم تعادلی نیز در بیماران اتوپیک و مبتلا به آسم وجود دارد. در نتیجه با یافتن آلرژن های رایج در این بیماران و نیز ارتباط آنها با سطح فریتین سرم، میتوان در جهت کاهش ریسک اختلالات تنفسی در این بیماران گام برداشت. [۱۱] بررسی متون: تحقیقی در این زمینه توسط محققان هندی به رهبری [۱۲] Arora در سال ۲۰۰۱ بر روی ۳۰ بیمار تالاسمی ماژور و ۲۰ فرد سالم بعنوان گروه کنترل انجام گردید. این بیماران تحت درمان منظم با خون و دفروکسامین بودند و در این بررسی مشاهده شد که ۸۶٪ از آنها مبتلا به بیماری تحدیدی Restrictive شدند. در این تحقیق ارتباطی بین سطح سرمی فریتین و شدت اختلال تنفسی مشاهده نگردید. در تحقیق انجام شده توسط [۱۳] Wong در هنگ کنگ در سال ۲۰۰۲، میزان تجمع آهن در بدن به وسیله MRI بر اساس نسبت signal Intensity کبد به عضلات پاراسپینال می باشد، اندازه گیری شد. در این تحقیق مشخص شد که آهن اندازه گیری شده ارتباط مستقیمی با فریتین بدن دارد. در بررسی های اختلالات تنفسی بیماران همچنین مشخص شد که ارتباط واضحی بین آهن سرم و اختلال تنفسی وجود ندارد. Keen و همکاران [۱۴] با مشاهده افزایش (Reserve volume (RV و ((TLC Total lung capacity همزمان با کاهش FVC و FEV₁ در بیماران تالاسمی، وجود انسداد در مجاری تنفسی کوچک در بیماران تالاسمی را گزارش کردند و همچنین دریافتند که بین شدت انسداد و متغیرهای سن و میزان تجمع آهن ارتباطی وجود ندارد. براساس تحقیقاتی که توسط Boddu و همکارانش [۱۵] در سال ۲۰۱۵ بر روی ۴۲ کودک مبتلا به تالاسمی ملژور که ۶۲٪ آنها پسر و ۳۸٪ دختر بودند (با سن متوسط ۱۲ سال) به وسیله روش اسپیرومتری مشخص نمودند که ۹۵٪ از آنها الگوی اختلال تنفسی تحدیدی Restrictive داشتند و میانگین سطح فریتین آنها ۴۱۵۲ بوده است. از میان کودکان مذکور ۱۰ نفر (۲۳.۸٪) دچار بیماری تنفسی خفیف، ۲۵ نفر (۵۹٪) در حد متوسط و ۵ نفر (۱۲٪) عملکرد غیر طبیعی شدید در FEV₁ و FVC داشتند. این تحقیقات همچنین مشخص نمود که میانگین مقدار فریتین در اختلال تنفسی شدید برابر ۶۲۷۵ است که به مراتب بیشتر از حد متوسط ۴۲۴۹۹ (و خفیف ۳۰۶۶) می باشد. هیچ یک از کودکان مذکور شواهدی از نارسایی احتقانی قلب از خود نشان ندادند. این پژوهش مشخص نمود که ارتباط خطی قابل توجهی بین شدت اختلال عملکرد ریوی با سطح فریتین سرم و وزن کودکان مشاهده گردید و نیز هیچگونه همبستگی قابل توجهی بین الگوی شدت و شاخص انتقال خون، سن و یا وزن مشاهده نگردید. بر اساس پژوهشی دیگر [۱۶] که بر روی ۴۹ بیمار مبتلا به بتاتالاسمی ماژور صورت گرفت در ۳۳ بیمار افزایش میزان FVC، در ۱۵ بیمار افزایش FEV₁ و در تمامی بیماران افزایش نسبت $FEV_1/FVC > 80\%$ مشاهده شد که این افزایش ارتباط معناداری با بالا بودن فریتین سرم داشت. در مقابل در ۲۳ بیمار کاهش PEF و در ۵ بیمار کاهش MEF مشاهده گردید. در مجموع این تحقیق بر لزوم

انجام تست های ریوی در بیماران با سطح بالای فریتین سرم در سنین بزرگسالی تاکید دارد. در مطالعه دیگری [۱۷] تست اسپرومتری قبل و بعد از تزریق خون در ۲۶ بیمار مبتلا به بتاتالاسمی ماژور که تحت دریافت منظم پک سل قرار داشتند انجام گرفت. پیش از دریافت خون سطح فریتین سرم، zinc ، $\text{TGF}\beta$ اندازه گیری شد. بر اساس نتایج بدست آمده در این تحقیق اسپرومتری اکثر بیماران الگوی انسدادی داشته و این اختلال بیشتر در بیماران مذکر گزارش شد. و سطح سرمی $\text{IL}-8$ در اکثر بیماران با اختلال تنفسی بیش از دیگر بیماران بود. در اسپرومتری انجام شده بعد از دریافت خون کاهش قابل توجهی در FEV_1 و FEF و در مقابل افزایش قابل توجه در میزان DLCO مشاهده گردید. و با توجه به ارتباط سیتوکین ها والگوهای مختلف بیماری های تنفسی، سیستم ایمنی بر روی اختلالات تنفسی تاثیر گذار خواهد بود. محققانی در سال ۲۰۰۷ در کشور اردن [۱۸] پژوهشی در جهت بررسی اختلال تنفسی در کودکان مبتلا به بتاتالاسمی ماژور انجام دادند. در این تحقیق برای ۴۰ کودک مبتلا به بتاتالاسمی ماژور تست اسپرومتری، DLCO ، TLC و گازهای خونی انجام گرفت. و با سطح فریتین سرم با هدف بررسی ارتباط آن با اختلال تنفسی اندازه گیری شد. ۳۵٪ بیماران در بررسی ها الگوی تحدیدی و ۱۵٪ آنها الگوی انسدادی را نشان دادند. همچنین ۲۵٪ بیماران با DLCO کمتر از ۸۰٪ اختلال در diffusion داشتند. بررسی گازهای خونی نشان داد که هیچکدام از بیماران هیپوکسیک نبودند. در این مطالعه ارتباط معناداری شدت هیپیک از الگوهای انسدادی یا تحدیدی و فریتین سرم بدست نیامد. در ایران در سال ۱۳۸۱ [۱۹] تحقیقی با هدف بررسی اختلال تنفسی غالب در بیماران مبتلا به بتاتالاسمی ماژور ارتباط آن با سطح آهن سرم انجام گرفت. در این تحقیق ۵۰ کودک مبتلا به بتاتالاسمی ماژور با متوسط سن ۱۲.۵ سال و دریافت منظم خون و دسفرال مورد بررسی قرار گرفتند. آزمایشات خون به عمل آمده میزان فریتین و هماتوکریت بیماران به ترتیب حدود ۳۳۴۵ و ۲۷.۷ گزارش گردید. میزان BMI و سال های دریافت خون نیز مورد سوال قرار گرفت. در PFT به عمل آمده از این بیماران ۳۵ بیمار (۷۰٪) اختلال تنفسی داشتند که ۴ بیمار (۸٪) با FEV_1 کاهش یافته و FEV_1/FVC کمتر از ۸۰٪ الگوی انسدادی و ۶ بیمار (۱۲٪) با FVC کمتر از ۸۰٪ و FEV_1/FVC بیشتر از ۸۰٪ الگوی تحدیدی را نشان دادند. همچنین ۲۵ بیمار (۴۶٪) بر اساس FEF کمتر از ۶۰٪ و FEV_1/FVC بیشتر از ۷۰٪ و FVC بیشتر از ۸۰٪ بیماری راه های هوایی کوچک را نشان دادند. ارتباطی معناداری بین اختلالات تنفسی و سطح فریتین سرم نشان داده نشد. و یافته غالب در این تحقیق بیماری راه های هوایی کوچک در بیماران مبتلا به بتاتالاسمی ماژور بود. سال ۱۳۸۱ در تحقیق دیگری که در ایران [۲۰] انجام شد ۳۰ بیمار مبتلا به بتاتالاسمی ماژور در محدوده سنی ۶-۱۸ سال از نظر میزان شیوع عوارض ریوی و ارتباط آن با عوامل خطری چون سن، جنس، میزان تزریق خون، میزان تزریق دفرکسامین، اسپلنومگالی، میزان تجمع آهن مورد ارزیابی قرار گرفتند. با توجه به نتایج بدست آمده از اسپرومتری این بیماران، ۱۷ بیمار اختلال داشته اند که ۱۶ نفر دارای الگوی تحدیدی و ۱ نفر دارای الگوی انسدادی بوده اند. همچنین از بین عوامل خطر ارتباط واضحی بین شدت درگیری ریوی با طول مدت دریافت خون و سن بیماران مشاهده گردید.



منابع

5- منابع مأخذ:

- Cooley, T. B., & Lee, P. (1925). A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar (bone changes). Trans Am Pediatr Soc, 37(29). 1925.
- Fucharoen S, Winichagoon P, Munkongdee T, Sripichai O, Svasti S. AB045. Molecular markers for (disease severity in beta thalassemia/Hb E disease. Annals of translational medicine. 2015 Sep;3(Suppl 2).

- Pour MN, Hagh MF, Akbari AA, Feyzi AA, Malaki M. Genetic Variation Impacts in Patients with Major .3
.Beta-Thalassemia. Iranian journal of public health. 2015 May;44(5):722
- Abolghasemi H, Amid A, Zeinali S, Radfar MH, Eshghi P, Rahiminejad MS, Ehsani MA, Najmabadi H, .4
Akbari MT, Afrasiabi A, Akhavan-Niaki H. Thalassemia in Iran: epidemiology, prevention, and management.
..Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 2007 Apr 1;29(4):233-8
- Najmabadi H, Ghamari A, Sahebjam F, Kariminejad R, Hadavi V, Khatibi T, Samavat A, Mehdipour E, .5
Modell B, Kariminejad MH. Fourteen-year experience of prenatal diagnosis of thalassemia in Iran. Public
.Health Genomics. 2006 Apr 6;9(2):93-7
- Teimourian S, Khatibi T, Pourfarzad F, Jalil-Nejad S, Azad M. Amplification Refractory Mutation System .6
(ARMS) and reverse hybridization in the detection of beta-thalassemia mutations. Archives of Iranian
.Medicine. 2001 Oct;4(4):165
- Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR, Thalassemia Clinical Research Network. . .7
.Complications of β -thalassemia major in North America. Blood. 2004 Jul 1;104(1):34-9
- Puthenveetil G, Scholes J, Carbonell D, Qureshi N, Xia P, Zeng L, Li S, Yu Y, Hiti AL, Yee JK, Malik P. .8
Successful correction of the human β -thalassemia major phenotype using a lentiviral vector. Blood. 2004 Dec
.1;104(12):3445-53
- Kalil DO, Miller DO, Rogers DO, Ribaud Kaufman MD V. Idiopathic Pulmonary Hemosiderosis: A . .9
(Rare Cause Of Hemoptysis In Adults).(2015
- Unal S, Chui DH, Luo HY, Okur H, Oymak Y, Gumruk F. The First Report of a Homozygous Codons .10
.9/10 (+ T) β -Thalassemia Mutation in a Turkish Patient. Hemoglobin. 2015 Jan 2;39(1):66-8
- Hashad RA, Hamed NA, El Gharabawy MM, El Metwally HA, Morsi MG. Interleukins 12 and 13 levels .11
(among beta-thalassaemia major patients).(2013
- Arora M, Chandra J, Suri JC, Narayan S, Dutta AK. Pulmonary function tests in beta thalassemia. The . .12
.Indian Journal of Pediatrics. 2001 Mar 1;68(3):239-42
- Wong KS, Lin TY, Huang YC, Hsia SH, Yang PH, Chu SM. Clinical and radiographic spectrum of septic . .13
.pulmonary embolism. Archives of disease in childhood. 2002 Oct 1;87(4):312-5
- Keen C, Gustafsson P, Lindblad A, Wennergren G, Olin AC. Low levels of exhaled nitric oxide are .14
-associated with impaired lung function in cystic fibrosis. Pediatric pulmonology. 2010 Mar 1;45(3):241
- Boddu A, Kumble A, Mahalingam S, Baliga BS, Achappa B. Pulmonary dysfunction in children with . .15
beta thalassemia major in relation with iron overload-a cross sectional hospital based study. Asian Journal of
.Medical Sciences (E-ISSN 2091-0576; P-ISSN 2467-9100). 2015 Apr 3;6(5):47-50
- Berkovits D, Kleinert D, Needleman JP, Worgall S, Giardina PJ, Stone A, Hayden LP. Pulmonary .16
Function Testing Abnormalities Among Children With Thalassemia Major. Am J Respir Crit Care Med.
.1789;187:2013
- Gülhan B, Yalçın E, Unal ?, O?uz B, ?zçelik U, Ers?z DD, Gümrük F, Kiper N. Effects of blood .17

- transfusion on cytokine profile and pulmonary function in patients with thalassemia major. The clinical ..respiratory journal. 2014 Sep 1
18. Abu-Ekteish FM, Al-Rimawi HS, Al-Ali MK, Shehabi IM. Pulmonary function tests in children with beta-thalassemia major. Chronic respiratory disease. 2007 Feb 1;4(1):19-22
19. Alyasin S, Moghtaderi M, Amin R, Kashef S, Karimi M. Pulmonary Function Test in Transfusion-Dependent ?-Thalassemia Major Patients: A Pilot Study. Pediatric hematology and oncology. 2011 Apr .29;28(4):329-33
20. یافته های اسپیرومتری دز بیماران تالاسمی ماژور در بیمارستان امام خمینی (ره) در سال 1382. پایان نامه تخصصی دکتر محمد فتحی. کتابخانه بیمارستان مرکز طبی کودکان تهران
21. Redlich CA, Tarlo SM, Hankinson JL, Townsend MC, Eschenbacher WL, Von Essen SG, Sigsgaard T, Weissman DN. Official American Thoracic Society technical standards: spirometry in the occupational .setting. American journal of respiratory and critical care medicine. 2014 Apr 15;189(8):983-93
22. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, Canonica GW, Carlsen KH, Cox L, Haahtela T, Lodrup Carlsen KC. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. Allergy. 2012 Jan 1;67(1):18-24
-